

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ISGLT2 E
HIPOURICEMIANTES EN PACIENTES CON GOTA**

Autora: García Loiseau, Ivana

Tutor: Andrés Collado, Mariano Nicolas

Cotutor: Moreno Pérez, Oscar

Departamento y Área: Medicina Clínica. Medicina.

Curso Académico: 2024-2025

Convocatoria: Febrero 2025

Contenido

1.	ABREVIATURAS	3
2.	RESUMEN	4
2.1.	ABSTRACT	5
3.	INTRODUCCIÓN	6
4.	HIPOTESIS	9
5.	OBJETIVOS	9
5.1.	OBJETIVO GENÉRICO	9
5.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
5.2.1.	<i>OBJETIVO PRIMARIO</i>	9
5.2.2.	<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	10
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
6.1.	DISEÑO	10
6.1.1.	<i>SUJETOS DE ESTUDIO</i>	10
6.1.2.	<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN:</i>	10
6.1.3.	<i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i>	11
6.1.4.	<i>RECOGIDA DE VARIABLES</i>	12
6.1.5.	<i>PLAN DE ANÁLISIS</i>	13
6.1.6.	<i>ASPECTO ÉTICOS</i>	14
7.	RESULTADOS	15
7.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	15
7.2.	ANÁLISIS PRIMARIO: CONSECUENCIA DE OBJETIVOS DE URICEMIA	16
7.2.1.	<i>OBJETIVO DE URICEMIA <5 mg/dL SEGUN PRIMER FÁRMACO PAUTADO</i>	16
7.2.2.	<i>URICEMIA PRE Y POST</i>	17
7.3.	ANÁLISIS SECUNDARIOS	19
7.3.1.	<i>COMPARATIVA DOSIS ALOPURINOL REQUERIDA EN PACIENTES CON ISGLT2 Y ESTIMADA 19</i>	19
7.3.2.	<i>OTRAS COMPARATIVAS ANTES Y DESPUES TRATAMIENTO COMBINADO</i>	20
8.	DISCUSIÓN	21
9.	LECCIONES APRENDIDAS TRAS REALIZAR ESTE TFG	24
10.	CONCLUSIONES	25
11.	BIBLIOGRAFÍA	26
12.	ANEXO	30
12.1.	CEIM	30
12.2.	COIR	33

1. ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus

ERC: enfermedad renal crónica

FG: filtrado glomerular

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardíaca

IR: insuficiencia renal

ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

PCR: proteína C reactiva



2. RESUMEN

ANTECEDENTES: Los ISGLT2 han demostrado beneficios sustanciales en diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, e insuficiencia renal. En estudios pivotaes, los ISGLT2 redujeron los niveles de uricemia, sin embargo, la evidencia en práctica clínica es escasa.

OBJETIVOS: Evaluar los resultados de uricemia en pacientes con gota tratados con ISGLT2 e hipouricemiantes en práctica clínica.

MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, en pacientes con gota en tratamiento combinado con hipouricemiantes e ISGLT2, seguidos en consultas especializadas de Reumatología del Hospital Dr.Balmis. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y fueron excluidos aquellos sin niveles de uricemia disponibles en los 6 meses antes o después del tratamiento combinado y aquellos que iniciaron terapia renal sustitutiva. La variable principal del estudio fue el nivel de uricemia pre- y post- ISGLT2 (mg/dL), analizada estadísticamente con el test de Wilcoxon como variable continua no paramétrica. Como variables secundarias medimos el porcentaje de consecución de objetivos (<6 mg/dL o <5 mg/dL), la dosis de alopurinol requerida (mg/día) y la dosis estimada mediante la fórmula Easy-Allo (mg/día).

RESULTADOS: Se incluyeron 46 pacientes con una mediana de edad de 76 años, en su mayoría hombres (82,6%) y con elevada comorbilidad (91,1% DM, 58,7% ERC, 45,7% IC). El hipouricemiante fue prescrito inicialmente en el 81,4% (n=35), siendo la mayoría alopurinol (n=30, 66,7%) mientras que el ISGLT2 lo fue en el 18,6% (n=8), mayoritariamente dapagliflozina (n=27, 58,7%).

El objetivo de uricemia <6 mg/dL se alcanzó en el 97,7% de los pacientes, y el 81,4% <5 mg/dL, sin relación con el tipo de fármaco inicial. El inicio del ISGLT2 mostró una reducción de uricemia

de 0,9 mg/dL (RIC 3,025) independientemente del uso previo con hipouricemiantes o no. Además, se observó una tendencia hacia dosis empleadas de alopurinol más bajas respecto a las estimadas por la herramienta Easy-Allo y una reducción significativa en el uso de diuréticos tras inicio de ISGLT2.

CONCLUSIONES: La combinación de ISGLT2 e hipouricemiantes en pacientes con gota alcanzó reducciones significativas de uricemia alcanzando objetivos terapéuticos, reduciendo el uso de diuréticos y con una tendencia a dosis requeridas más bajas de alopurinol.

2.1. ABSTRACT

BACKGROUND: SGLT2I have proved substantial benefits in diabetes mellitus, heart failure, and kidney disease. In pivotal trials, SGLT2Is reduced serum urate levels, but the clinical evidence is scarce.

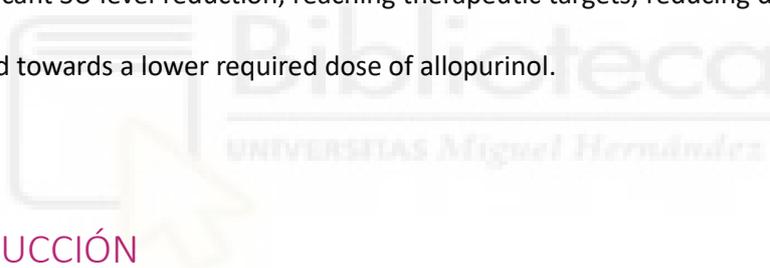
OBJECTIVES: To evaluate the urate outcomes in patients with gout treated with SGLT2I and ULD in clinical practice.

METHODS: Retrospective, single-center observational study, enrolling patients with gout undergoing combined treatment with ULD and SGLT2i, followed in the specialized Rheumatology clinics of Dr.Balmis, were included. Medical records of patients meeting the inclusion criteria were reviewed, and those without available uric acid levels 6 months before or after combined treatment or starting renal replacement therapy, were excluded. The main variable of the study was SU level pre- and post-SGLT2I (mg/dL) statistically analyzed using Wilcoxon test as a non-parametric continuous variable. As secondary variables, we measured the percentage achievement of SU target (<6 mg/dL or <5 mg/dL), the required allopurinol dose (mg/day) and estimated dose according to the Easy-Allo (mg/day).

RESULTS: 46 patients were included: median age 76 years, 82.6% men and with high comorbidity (91.1% DM, 58.7% KD, 45.7% HF). ULD were initially prescribed in 81.4% (n=35), mostly allopurinol (n=30, 66.7%), while SGLT2I was prescribed in 18.6%, predominantly dapagliflozin (n=27, 58.7%).

The target of SU <6 mg/dL was achieved in 97.7% of the patients and 81.4% <5 mg/dL, with no relation to the first prescribed medication. The start of SGLT2I showed a SU reduction of 0.9 mg/dL (IQR 3.02), regardless of being already on ULD or not. Regarding the required doses of allopurinol, a trend toward lower doses was observed compared to those estimated by the Easy-Allo tool. Also, we detected a significant reduction in diuretics use pre- and post-SGLT2I.

CONCLUSIONS: The combination of SGLT2I and ULD in patients with gout in clinical practice achieved significant SU level reduction, reaching therapeutic targets, reducing diuretic use, and showing a trend towards a lower required dose of allopurinol.



3. INTRODUCCIÓN

La gota es la forma más frecuente de artritis inflamatoria en población adulta, suponiendo un problema de salud pública debido a su impacto en la calidad de vida y sus comorbilidades asociadas, principalmente debidas a un aumento del riesgo cardiovascular y renal. Se produce por el depósito articular de cristales de urato monosódico, derivados de la presencia de hiperuricemia o concentración sérica de ácido úrico superior a 6.8 mg/dL [1]. La gota se considera una enfermedad curable, ya que el depósito de cristales es reversible mediante la normalización de la uricemia (al menos, inferior a 6 mg/dL), con una disolución de cristales más rápida a menor nivel de uricemia. Sin embargo, los resultados en práctica clínica con los fármacos actualmente en uso son todavía mejorables, con cerca de un tercio de los pacientes fuera de objetivo terapéutico incluso en atención especializada [2].

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado beneficios en pacientes con diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca. El cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 se expresa en el túbulo proximal y se encarga de aproximadamente el 90% de la reabsorción de glucosa. Los inhibidores de dicho cotransportador promueven la excreción renal de glucosa al bloquear su reabsorción, reduciendo así los niveles de glucosa en sangre y ejerciendo un efecto diurético y levemente hipotensor [3]. Junto a esto, diversos estudios sugieren una relación entre la inhibición de SGLT2 y la reducción de los niveles séricos de ácido úrico.

Un metaanálisis reciente que recoge datos de 5 ensayos clínicos aleatorizados (2 realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 3 realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca), reveló una reducción del riesgo de gota (definido como brotes de gota o inicio de fármacos) del 45% en pacientes con DM2 o IC tratados con SGLT2 [4].

Para continuar ampliando información, otro estudio analiza los resultados de los anteriores ensayos controlados aleatorizados. En él se demuestra que la empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina son efectivas en la reducción de las concentraciones de ácido úrico sérico, siendo la empagliflozina la más efectiva en esta reducción con un $1.11 \text{ mg/dL} \pm 0.03 \text{ mg/dL}$ durante 4 semanas en comparación con placebo. En cuanto al tratamiento con dapagliflozina (durante 12 meses) se observó una reducción en las concentraciones de ácido úrico en suero de 0.84 mg/dL y en lo que respecta al estudio realizado con canagliflozina fue de 0.39 mg/dl en comparación con aquellos que recibieron placebo [5].

Diferentes estudios han demostrado que los inhibidores de SGLT2 no reducen la producción de ácido úrico, sino que aumentan su excreción urinaria. Se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 2 y función renal normal en tratamiento con SGLT2 una disminución de los niveles

de ácido úrico sérico mientras que la excreción urinaria de ácido úrico aumenta [9]. Además, se ha observado que la inhibición de SGLT2 induce un efecto uricosúrico relacionado con la excreción urinaria de glucosa [5,10,15]. Profundizando en otros posibles mecanismos subyacentes, de manera independiente a la glucosuria, los ISGLT2 ejercen efectos inhibitorios sobre URAT1, proteína encargada de la reabsorción de ácido úrico (objetivo de los medicamentos uricosúricos) [5]. La resistencia a la insulina podría tener también un componente clave. La hiperuricemia está relacionada con la DM2, con las enfermedades cardiovasculares y con el síndrome metabólico, entre otras. Los ISGLT2 han demostrado mejorar la presión arterial, la pérdida de peso y el control glucémico, por lo que dichos efectos también suponen beneficios adicionales independientes en el perfil cardiovascular de los pacientes con gota [12].

En un estudio clínico aleatorizado se evaluó el efecto de agregar dapagliflozina a la terapia con verinurad y febuxostat en pacientes con hiperuricemia asintomática [13]. El objetivo primario era comparar la excreción urinaria de ácido úrico entre los pacientes con dapagliflozina y aquellos con placebo, encontrándose unos resultados similares. Sin embargo, se destacó que la adición de dapagliflozina resultó en una reducción significativa de la concentración de ácido úrico sérico (327.2 $\mu\text{mol/L}$) en comparación con la terapia reductora de uricemia sola (-264.9 $\mu\text{mol/L}$). En resumen, la combinación de un inhibidor de la SGLT2 con la terapia reductora de uricemia mejora la capacidad reductora de ácido úrico sérico, sin afectar negativamente la excreción de ácido úrico.

En el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, aquellos pacientes con gota que se encuentran en seguimiento en consulta especializada de gota, en la sección de Reumatología, que recibían ISGLT2 por alguna de las comorbilidades en las que están indicados, parecen necesitar menor dosis de otros tratamientos dirigidos a disminuir los niveles de ácido úrico

sérico. Dada la escasa evidencia científica del tratamiento combinado surge la necesidad de evaluar estos datos para tratar de definir la tasa de respuesta al tratamiento con ISGLT2 en pacientes con gota y mejorar así el manejo futuro en estos casos.

4. HIPOTESIS

La hipótesis detrás del presente estudio es que el tratamiento con ISGLT2 en combinación con fármacos hipouricemiantes estándar en pacientes con gota, tendrá como resultado una disminución de los niveles de uricemia mayor respecto a lo esperado sólo con los hipouricemiantes. Además, esperamos que aquellos pacientes que estaban en tratamiento con ISGLT2 previamente a iniciarse el tratamiento hipouricemiante, precisarán recibir dosis más bajas del mismo, consiguiendo así similares resultados en uricemia que aquellos con dosis más elevadas y a los cuales se les añade ISGLT2 posteriormente.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENÉRICO

Estudiar el impacto del tratamiento simultáneo de ISGLT2 y fármacos hipouricemiantes en pacientes con gota manejados en consulta especializada hospitalaria.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.2.1. OBJETIVO PRIMARIO

Cuantificar la tasa de consecución de objetivos de uricemia en pacientes con gota que reciben tratamiento con ISGLT2, seguidos en consulta especializada hospitalaria.

5.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar la dosis empleada de alopurinol para alcanzar el objetivo de uricemia en pacientes con ISGLT2 en práctica clínica, y la dosis estimada antes de su inicio.
- Analizar la tasa de consecución de objetivos de uricemia según edad y sexo de los pacientes.
- Analizar la tasa de consecución de objetivos de uricemia según función renal y toma de fármacos diuréticos.
- Analizar la reducción de uricemia con ISGLT2 y el efecto del tipo de fármaco y del uso concomitante de tratamiento reductor de uricemia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO

Estudio observacional analítico, retrospectivo, unicéntrico (Hospital General Universitario Dr. Balmis).

6.1.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes de la sección de Reumatología del Hospital Dr. Balmis con diagnóstico de gota y en tratamiento en consulta especializada de artritis por microcristales.

6.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **Criterios de inclusión:**
 - Diagnóstico de gota (confirmada por visualización de cristales de urato monosódico o combinación de diagnóstico clínico y ecográfico).
 - Tratamiento con fármacos reductores de uricemia con objetivo de disolución [16].

- Tratamiento con fármacos ISGLT2 durante al menos 2 meses antes o después de iniciar tratamiento hipouricemiante.
- **Criterios de exclusión:**
 - No disponer de resultados de uricemia de menos de 6 meses antes y después del tratamiento simultáneo con ISGLT2 y fármacos hipouricemiantes.
 - Inicio de tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal) en el período de interés.

6.1.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recogerán las siguientes variables del estudio:

- **Variable de resultado/respuesta principal:**
 - Niveles de uricemia (*variable cuantitativa continua*), en mg/dL.
- **Variables de resultado/respuestas secundarias:**
 - Porcentaje de consecución de objetivos de uricemia (inferior a 6 mg/dL; inferior a 5 mg/dL) según recomendaciones EULAR [16] (*cualitativa dicotómica*).
 - Dosis de alopurinol requerida (*cuantitativa discreta*), en mg/día.
 - Dosis de alopurinol estimada basalmente, según fórmula Easy-Allo [17] (*cuantitativa discreta*), en mg/día.
- **Variable explicativa principal:**
 - Relacionado con el tratamiento de ISGLT2: fecha de inicio (meses) (*cuantitativa continua*), tipo (*cualitativa nominal no dicotómica*) y dosis del fármaco (*cuantitativa discreta*).

- **Variables explicativas secundarias:**

- Demográficas: edad (años) (*cuantitativa continua*), sexo (*cualitativa dicotómica*).
- Relacionadas con la gota: enfermedad tofácea (*cualitativa nominal dicotómica*), años desde primer ataque (*cuantitativa continua*), fecha de inicio de fármaco hipouricemiante (meses) (*cuantitativa continua*), tipo de fármaco hipouricemiante (*cualitativa nominal no dicotómica*), uso y dosis de colchicina (*cualitativa dicotómica y cuantitativa discreta*).
- Relacionadas con comorbilidades del paciente (recogidas por codificación CIE en el registro electrónico): ERC (FG<60 mL/min), HTA, DLP, DM, cardiopatía isquémica, IC, tabaquismo, IMC (*cualitativas dicotómicas*), toma de fármacos relacionados con gota (diuréticos, ciclosporina, tacrólimus, ácido acetil salicílico) (*cualitativas dicotómicas*).
- Laboratorio: glucemia (mg/dL), glucosuria (mg/dL), PCR (mg/dL), filtrado glomerular estimado según fórmula CKD-EPI (ml/min), Albuminuria (mg/g), HbA1C (%) (*cuantitativas continuas*).

6.1.4. RECOGIDA DE VARIABLES

Se seleccionaron los pacientes y se recopilaron datos de forma retrospectiva en los últimos 10 años (2014-2023) a partir de la historia clínica electrónica a través de Abucasis y Orion Clinic para la recolección de los datos necesarios. Se almacenaron los datos en documentos tipo Excel, con acceso exclusivo por parte de los investigadores del proyecto.

6.1.5. PLAN DE ANÁLISIS

Tamaño muestral estimado: Dado el carácter retrospectivo y la ausencia de estudios previos con la misma metodología, no se pudo realizar una estimación del tamaño muestral necesario para la consecución del objetivo principal. Por ello, se han revisado todos los pacientes que cumplían los criterios de selección.

Análisis descriptivo: en las variables cualitativas se calcularon frecuencias y proporciones y en las cuantitativas, tras realizar el test de Kolmogorov-Smirnov y ver que la mayoría no seguían una distribución normal, utilizamos como medida de tendencia central la mediana y de dispersión el rango intercuartílico. De las variables más relevantes (nivel de uricemia y % de consecución de objetivos) se calcularon los límites de confianza al 95%.

Análisis comparativo: La variable principal del estudio fue el nivel de uricemia pre- y post- ISGLT2 (mg/dL), analizada estadísticamente con el test de Wilcoxon como variable continua no paramétrica. Como variables secundarias medimos el porcentaje de consecución de objetivos (<6 mg/dL o <5 mg/dL) y realizamos la comparativa según primer fármaco pautado mediante la prueba de Chi cuadrado. En caso de frecuencias bajas (muestra <5 en alguna celda) realizamos la prueba de Fisher. De la misma manera analizamos la dosis de alopurinol requerida (mg/día) y la dosis estimada (mg/día) mediante la fórmula Easy-Allo. Otras variables relevantes de laboratorio también fueron recogidas y se establecieron comparativas antes-después ISGLT2 con el test de Wilcoxon como variables continuas no paramétricas.

Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSSv25 (IBM, Armonk, NY) y se consideró estadísticamente significativo un p-valor $p < 0,050$.

6.1.6. ASPECTO ÉTICOS

El presente estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación (CEIm) del Hospital General Universitario Dr. Balmis (**ref. 2024-0109, Anexo**) y la Oficina De Investigación Responsable (**Código de autorización COIR: TFG.GMEMNAC.IGL.241204, Anexo**).

Cumpliendo los postulados de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea toda la información resultante se ha tratado con total confidencialidad según la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 2/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales).

El estudio se ha realizado según las normas de buena práctica clínica y cumpliendo con la legislación vigente.

Al tratarse de un estudio en el que sólo se han analizado los datos de forma retrospectiva sin suponer ningún riesgo para el paciente, se concedió la exención del consentimiento informado por parte del CEIm.

En todo momento se ha preservado la privacidad y el anonimato de los pacientes incluidos, asignando a cada uno de ellos un número, sin reflejar en ningún momento datos identificativos como el nombre o los apellidos, historia clínica o SIP. Para ello, utilizamos una codificación encriptada que solo conoce el investigador principal y los miembros del equipo colaborador.

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio se incluyeron 46 pacientes (**tabla 1**), con una mediana de edad de 75 años (RIC 15,3), siendo el 82,6% hombres. Encontramos gran prevalencia de comorbilidades sobre todo de aquellas relacionadas con el uso de ISGLT2 como son la DM en el 91,1%, la ERC en el 58,7% y la IC en el 45,7%. En lo que respecta a las características de la gota son pacientes con una larga duración de la enfermedad siendo el 32,6% tofácea.

<i>Tabla 1. Características a la inclusión del estudio</i>	
Edad en años, <i>mediana (rango intercuartílico)</i>	75,0 (15,3)
Hombres	38 (82,6%)
Comorbilidades	
Hipertensión Arterial	41 (89,1%)
Dislipemia	37 (80,4%)
Diabetes Mellitus	41 (91,1%)
Enfermedad Renal Crónica	27 (58,7%)
Insuficiencia Cardíaca	21 (45,7%)
Cardiopatía Isquémica	12 (26,1%)
Índice de Masa Corporal, <i>mediana (rango intercuartílico)</i>	30,45 (5,3)
Tabaco	14 (31,8%)
Uso de diuréticos	28 (60,9%)
Características de la gota	
Enfermedad tofácea	15 (32,6%)
Años desde el primer ataque, <i>mediana (rango intercuartílico)</i>	10 (20)

Uso de colchicina a dosis bajas	32 (69,7%)
---------------------------------	------------

Los datos se presentan como n (%) salvo que se indique lo contrario.

En cuanto a la medicación inicial que recibieron nuestros pacientes, el 76,1% (n=35) de nuestros pacientes recibieron en primer lugar un hipouricemiante, el 17,4% (n=8) un ISGLT2 y el 4,3% (n=2) de los pacientes iniciaron ambos fármacos de forma consecutiva, sin controles de uricemia intermedios. En lo que respecta a los fármacos hipouricemiantes el 66,7% se trataron con Alopurinol (n=30), el 28,9% con febuxostat (n=13) y el 4,4% con benzbromarona (n=2). Un paciente no recibió terapia combinada sino tratamiento en monoterapia con ISGLT2, por lo que se ha excluido de los análisis. En lo que respecta a los tipos de ISGLT2 utilizados, el 30,4% de los pacientes fueron tratados con empagliflozina (n=14), el 58,7% con dapagliflozina (n=27) y el 10,9% con canagliflozina (n=5).

7.2. ANALISIS PRIMARIO: CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS DE URICEMIA

El objetivo de uricemia de <6 mg/dL se logró en el 97,7% de los pacientes con la combinación (IC95% 88,2-99,6%); únicamente un paciente no cumplió con este criterio registrando un nivel de uricemia de 6,3 mg/dL. El 79,5% de ellos alcanzaron niveles inferiores a 5 mg/dL (IC95% 65,5-88,9%). A este nivel no se detectaron diferencias por sexo (81,1% hombres, 71,4% mujeres, p=0,619) ni por edad (75 años [RIC 66-81] en consecución de objetivo versus 70 años [RIC 54,5-78,5] en no consecución de objetivo, p=0,216). La presencia de ERC tampoco condicionó la consecución del objetivo <5 mg/dL (76,0% vs 84,2%, p=0,710).

7.2.1. OBJETIVO DE URICEMIA <5 mg/dL SEGUN PRIMER FÁRMACO PAUTADO

Analizamos únicamente el objetivo de <5 mg/dL al estar prácticamente todos en el objetivo de <6 mg/dL.

Si estudiamos el objetivo de uricemia en función del primer fármaco pautado, aquellos que comenzaron antes con fármacos hipouricemiantes se observó que el 81,3% alcanzó niveles por debajo de 5 mg/dL y aquellos que comenzaron con un ISGLT2 el 87,5% alcanzó niveles por debajo de 5 mg/dL. Por lo tanto, el logro del objetivo de uricemia no estuvo relacionado con el primer medicamento prescrito ($p= 1,000$).

Si nos centramos en la comparativa por tipo de inhibidor de xantina oxidasa (tenemos dos únicos casos de pacientes con benzbromarona que no tendremos en cuenta para esta comparativa) el 79,3% de pacientes con alopurinol alcanzó el objetivo de $AU < 5$ mg/dl ($n=23$) y específicamente el 91,7% de pacientes con febuxostat ($n=11$). La diferencia no alcanzó la significación estadística ($p= 0,651$).

Por otro lado, si realizamos la misma comparativa en función del tipo de ISGLT2 utilizado, podemos observar que se logró el objetivo de uricemia por debajo de 5 mg/dL en el 78,6% de los pacientes tratados con empagliflozina ($n=11$), el 80% con dapagliflozina ($n= 20$) y el 80% con canagliflozina ($n=4$). Con esta comparativa tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,994$).

7.2.2. URICEMIA PRE Y POST

El inicio de los ISGLT2 mostró una mediana de reducción de uricemia de 0,9 mg/dL (RIC 3,025) (**tabla 2, figura 1**). Esta reducción se observó independientemente de si el paciente estaba previamente bajo tratamiento con medicamentos reductores de uricemia (0,8 mg/dL, RIC 2,90) o no (3 mg/dL, RIC 6,95).

Tras el inicio de ISGLT2 se retiran los diuréticos en un grupo de pacientes. Si estudiamos la influencia de reducción de diurético en cambio de uricemia, observamos en ambos grupos una

mediana de reducción de uricemia. Sin embargo, en el grupo con retirada de diuréticos no hay significación, pero si una clara tendencia que no la alcanza probablemente bajo tamaño muestral de ese grupo (n= 3).

<i>Tabla 2. Diferencias de uricemia</i>				
	Uricemia pre	Uricemia post	Diferencia de uricemia	P valor
Muestra global [n=46]	5,000 (2,6)	4,000 (1,3)	-0,9 (3,0)	0,001
Según primer fármaco pautado				
Hipouricemiante [n=35]	4,700 (1,7)	4,000 (1,6)	-0,8 (2,9)	0,021
ISGLT2 [n=8]	7,200 (5,5)	3,950 (0,9)	-3,0 (7)	0,018
Según retirada de diuréticos o no				
Retirada de diuréticos [n=3]	4,1 (NC)	3,8 (NC)	-0,9 (6,1)	0,285
No retirada de diuréticos [n=25]	5,0 (NC)	4,0 (NC)	-0,8 (NC)	0,001

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico) en mg/dL. NC: no calculable.

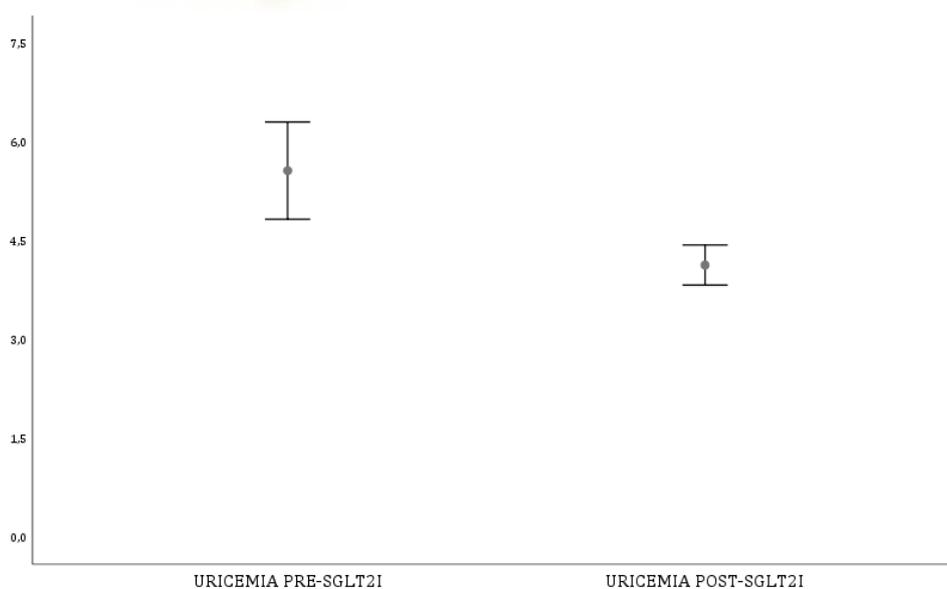


Figura 1. Reducción de uricemia en mg/dl tras el inicio de ISGLT2. En la categoría uricemia pre-ISGLT2 los valores de uricemia son más altos, con una media cercana a 5,5 mg/dl y en lo que respecta a los valores de uricemia post-ISGLT2 estos son más bajos, con una media cercana a 4 mg/dl. Las barras indican los intervalos de confianza.

7.3. ANÁLISIS SECUNDARIOS

7.3.1. COMPARATIVA DOSIS ALOPURINOL REQUERIDA EN PACIENTES CON ISGLT2 Y ESTIMADA

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de alopurinol estimada por la fórmula Easy-ALLO (300 mg/día, IC95% 241,5-315,7) y la finalmente empleada (300 mg/día, IC95% 233,5-324,9) durante la combinación con ISGLT2 (**tabla 3, figura 2**). Sin embargo, en la figura se observa una tendencia hacia el uso de una dosis real de alopurinol más baja en comparación con la dosis estimada.

Si nos centramos en los pacientes que precisan una dosis superior a 300 tras la terapia combinada observamos que corresponde a un 20,4% de los pacientes (n=5) y se estimaba un 21,4% de los pacientes (n=6). Al realizar la comparativa de estos datos, vemos que no son significativos (p=1,000).

<i>Tabla 3. Dosis Alopurinol requerida y dosis estimada</i>	
Dosis estimada	250 (100)
Dosis usada pre ISGLT2	300 (150)
Dosis usada post ISGLT2	300 (150)

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico) en mg/día.



Figura 2. Gráfica de cajas y barras con la comparativa de dosis de Alopurinol. Las cajas representan el rango intercuartílico (Q1 a Q3), las líneas oscuras representan la mediana, y los bigotes indican el rango de los datos excluyendo los valores atípicos. Podemos observar una variabilidad mayor en la dosis de alopurinol después del inicio del tratamiento con ISGLT2 con una tendencia hacia el uso de dosis más bajas.

7.3.2. OTRAS COMPARATIVAS ANTES Y DESPUES TRATAMIENTO COMBINADO

Si observamos otros efectos que tiene el uso de ISGLT2 destaca una reducción estadísticamente significativa para la glucemia, la PCR y la HbA1C. En cambio, a la glucosuria observamos un aumento estadísticamente significativo. En lo que respecta a la albuminuria y el FG las diferencias observadas no son significativas.

Por último, hemos observado una reducción significativa en el uso de diuréticos ($p < 0,001$). En lo que respecta a nuestros pacientes, antes de iniciar la terapia combinada contábamos con un 60,9% ($n=28$) y después se reduce a un 54,3% ($n=25$).

Tabla 4. Comparativas antes-después de ISGLT2

	Pre	Post	p-valor
Glucemia, mg/dl	121 (51,5)	106 (42,5)	0,001
HbA1C, %	6,5 (1,5)	6,1 (1,1)	0,007
Glucosuria, mg/dl	0,0 (50,0)	1000, 0 (0,0)	<0,001
Albuminuria, mg/g	21,5 (72,5)	19 (69)	0,363
Creatinina			
FG, ml/min	50,225 (39,9)	57,6 (43,8)	0,420
PCR, mg/dl	0,37 (0,65)	0,23 (0,26)	0,009

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). HbA1C= Hemoglobina glicosilada;

FG= Filtrado Glomerular; PCR= Proteína C reactiva.

8. DISCUSIÓN

La gota continúa siendo un desafío terapéutico debido a la elevada prevalencia de comorbilidades asociadas, como la enfermedad cardiovascular y renal, que influye en la expectativa de los pacientes y en el manejo de fármacos hipouricemiantes [18,19]. En los últimos años, los ISGLT2 han demostrado beneficios significativos en la enfermedad cardiorrenal, especialmente en pacientes con diabetes mellitus. Además, múltiples estudios han planteado que el uso de ISGLT2 podría contribuir a la reducción de uricemia [4], aunque todavía no se había analizado en la práctica clínica de pacientes con gota. Nuestro estudio destaca el impacto positivo de la combinación de ISGLT2 con hipouricemiantes (inhibidores de xantina oxidasa o uricosúricos) en una serie de casos de 46 pacientes con elevada comorbilidad, donde el logro de los objetivos terapéuticos de uricemia incluso ha superado a los habitualmente obtenidos en la práctica clínica [2], consiguiendo la normalización de uricemia con intención terapéutica (<6 mg/dL) en el 97,7% de los pacientes e incluso objetivos más exigentes (<5

mg/dL) en el 79,5% de ellos. El logro del objetivo de uricemia no estuvo relacionado con el tipo de ISGLT2 pautado ni con el tipo de inhibidor de xantina oxidasa empleado. Con estos resultados reforzamos nuestra hipótesis de que la combinación de ISGLT2 con hipouricemiantes potencian el efecto reductor de uricemia de los fármacos antigotosos hipouricemiantes y permiten alcanzar niveles que faciliten la disolución de los depósitos de cristales de UMS.

El inicio de los ISGLT2 mostró una reducción estadísticamente significativa en los niveles de uricemia, siendo consistente con estudios previos que reportan disminuciones que oscilan entre 0,39 mg/dL con canagliflozina y 1,11 mg/dL con empagliflozina [5]. Las poblaciones estudiadas incluyeron pacientes con gota y diabetes mellitus tipo 2 o insuficiencia cardiaca, compartiendo características con nuestra población a estudio reportando un 91,1% de pacientes con DM2 y un 45,7% de pacientes con IC. Este efecto fue observado independientemente de la presencia previa de tratamiento hipouricemiante o no, con una mayor disminución en estos últimos, sugiriendo que los ISGLT2 pueden mejorar los resultados terapéuticos incluso en pacientes previamente controlados y actuar de manera complementaria. Para confirmar de manera más sólida el efecto de los ISGLT2 en los resultados terapéuticos sería necesario ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparasen directamente la combinación de ambos fármacos frente al uso de monoterapia con hipouricemiantes. Es cierto que los efectos observados parecen inferiores a los vistos con combinación de inhibidor de xantina oxidasa y uricosúrico [20], pero los potenciales beneficios cardiometabólicos adicionales apoyarían su uso.

El estudio también muestra que la combinación de ISGLT2 podría influir en la dosis de alopurinol requerida, sugiriendo que, en algunos casos, ésta fue más baja que la dosis estimada. Esta tendencia puede interpretarse como un beneficio adicional de los ISGLT2 permitiendo un control más efectivo de la uricemia con menores dosis de alopurinol, sin extenderse al resto de hipouricemiantes que no hemos analizado debido a que no hay fórmulas disponibles para ello.

Este hallazgo es relevante y puede sumarse al resto de beneficios que aportan los ISGLT2 [3], ya que estos no solo son efectivos en la reducción de uricemia, sino que podrían optimizar el manejo integral de los pacientes con gota al mejorar parámetros metabólicos como la glucemia, la PCR, la HbA1c entre otros y reducir la necesidad de diuréticos, como se observa en nuestro estudio.

Este estudio presenta varias fortalezas. En primer lugar, los pacientes incluidos fueron seguidos por un mismo especialista en una consulta específica de gota, lo que asegura una homogeneidad en los criterios de diagnóstico (la mayoría probados por cristales) y de manejo, disminuyendo así las variaciones debidas a las diferencias en el enfoque terapéutico (*treat-to-target* [21] o *treat-to-crystal* [22]). También se observa un análisis detallado de las diferencias en función del tipo de hipouricemiante y del ISGLT2 empleado, lo que nos permite valorar si algún fármaco es más eficaz que otro, aunque para algunos de ellos el limitado tamaño muestral pudo influir en los resultados. Además, la evaluación de múltiples parámetros clínicos y de laboratorio como el uso de diuréticos, y los cambios antes-después en niveles de glucemia, glucosuria, HbA1C, PCR, albuminuria y FG, entre otros, nos proporciona una visión integral del impacto del tratamiento combinado en esta población. Cabe destacar que el hecho de observar estos cambios, ya documentados anteriormente [3], refuerza la coherencia de los resultados obtenidos.

Sin embargo, también tiene ciertas limitaciones, siendo la principal de ellas el tamaño muestral (n= 46 pacientes), pudiendo influir en la capacidad de detectar diferencias estadísticamente significativas. La población a estudio fue similar en uno de los estudios revisados [8] pero con la gran diferencia de que en este el principal criterio de exclusión era tener historial de gota. Nuestra población estudiada se limita a pacientes con gota que además recibían ISGLT2+ hipouricemiante, por lo que la aplicabilidad de los resultados a otros contextos es limitada. Además, según nuestros resultados, la mediana de uricemia pre-ISGLT2 era de 5,0 mg/dL, por lo

que la mayoría de nuestros pacientes ya estaban cerca o dentro del objetivo terapéutico antes de iniciar la combinación. Por ello, para evaluar de manera más precisa el impacto de los ISGLT2, se podrían diseñar estudios de intervención prospectivos incluyendo pacientes en situación de hiperuricemia, y estudiar por separado un grupo que reciba tratamiento con hipouricemiantes únicamente y otro que reciba el tratamiento combinado con ISGLT2. De esta manera se podría determinar si la combinación terapéutica es más eficaz, a qué dosis y con que fármacos, sobre todo. Al tratarse de un estudio basado en la práctica clínica real puede existir la posibilidad de que otras variables no controladas estén influyendo en la reducción de uricemia como por ejemplo la reducción de peso, la dieta utilizada, la adherencia a los tratamientos, la evolución de las comorbilidades u otros efectos secundarios al uso de los ISGLT2 que no hayamos estudiado. Anteriormente hemos mencionado la ausencia de un grupo comparador que no hubiese recibido tratamiento combinado. En caso de haberlo realizado, es posible que el grupo de pacientes que no recibiese ISGLT2 presentase un perfil de comorbilidad distinto, probablemente con menor prevalencia de DM, IC o ERC lo que haría que la comparación estuviese sesgada. Una manera de abordar esta limitación sería realizar un ensayo clínico aleatorizado con un grupo control que reciba placebo en lugar de ISGLT2. Actualmente, está en marcha el ensayo SAVE-care [23], un estudio aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, que tiene como objetivo evaluar el efecto de los ISGLT2 en los niveles de uricemia específicamente en pacientes con gota e hiperuricemia. Incluirá 60 pacientes divididos en dos grupos: uno recibirá 10 mg de empagliflozina diarios y otro placebo. Se estima que la finalización del estudio será el 02/03/2026.

9. LECCIONES APRENDIDAS TRAS REALIZAR ESTE TFG

Realizar este trabajo ha sido una experiencia enriquecedora tanto a nivel personal como profesional. A lo largo del proceso, he desarrollado y fortalecido mi capacidad de comunicación

y aprendido la importancia del trabajo en equipo. A la hora de realizar un trabajo como este es muy importante comprender que las primeras decisiones a tomar como son las metodológicas, el tamaño muestral o los criterios de inclusión y exclusión van a influir en los resultados obtenidos. Por ello, una vez finalizado el trabajo si pudiese cambiar alguna de las decisiones tomadas incluiría un grupo control de pacientes tratados únicamente con hipouricemiantes y compararía los resultados con aquellos en terapia combinada. También podríamos considerar la realización de un estudio prospectivo, estudiando a los pacientes durante un periodo determinado permitiendo la recogida de datos más precisa, monitorizando al paciente y estudiando las diferentes variables a tiempo real. Con todo ello, la conclusión más importante que saco de esto es la importancia de seguir investigando, y que con la realización de mi trabajo pueda motivar a plantear futuros estudios más amplios que permitan profundizar en estos hallazgos y así poder optimizar el manejo de esta enfermedad en la práctica clínica.

10. CONCLUSIONES

1. El tratamiento combinado con ISGLT2 en pacientes con gota seguidos en consulta especializada hospitalaria ha alcanzado una alta tasa de consecución de objetivos de uricemia.
2. El inicio de los ISGLT2 mostró una reducción en los niveles de uricemia independientemente de si presentaba previo tratamiento con hipouricemiantes o no o del tipo de ISGLT2 empleado.
3. El uso de ISGLT2 mostró, en algunos casos, una tendencia a reducir la dosis de alopurinol necesaria, siendo más baja que la dosis estimada.

4. La tasa de consecución de objetivos de uricemia <5 mg/dL, no mostró diferencias significativas según el sexo, edad o función renal de los pacientes.
5. Se ha confirmado un menor uso de diuréticos durante uso de ISGLT2 con tendencia a una mayor reducción de uricemia.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772. PMID: 23024028; PMCID: PMC3683400.
2. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, et al. Improvement in diagnosis and treat-to-target management of hyperuricemia in gout: results from the GEMA-2 transversal study on practice. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):243-253. doi:10.1007/s40744017-0091-1.
3. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 20;8:777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861. PMID: 34988095; PMCID: PMC8720766.
4. Banerjee M, Pal R, Maisnam I, Chowdhury S, Mukhopadhyay S. Serum uric acid lowering and effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on gout: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep;25(9):2697-2703. doi: 10.1111/dom.15157. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37334516.

5. Yokose C, McCormick N, Abhishek A, et al. The clinical benefits of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in people with gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20:216-231. doi: 10.1038/s41584-024-01092-x.
6. Packer M. Hyperuricemia and gout reduction by SGLT2 inhibitors in diabetes and heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 16;83(2):371-381. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.030. PMID: 38199714.
7. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S. Can SGLT2 inhibitors prevent incident gout? A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2022 Jun;59(6):783-791. doi: 10.1007/s00592-022-01866-3. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35249140.
8. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V, et al. SGLT2 inhibition and uric acid excretion in patients with type 2 diabetes and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):663-671. doi: 10.2215/CJN.11480821. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322793; PMCID: PMC9269569.
9. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Jan 1;316(1). doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427222; PMCID: PMC6383194.
10. Ohashi N, Aoki T, Matsuyama T, Ishigaki S, Isobe S, Fujikura T, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor immediately decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients. *Med Sci Monit*. 2020 Oct 2;26. doi: 10.12659/MSM.926086. PMID: 33004785; PMCID: PMC7537479.
11. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials.

- Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28846182.
27. PMID: 28846182.
12. Ahmadi H, Azar S. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Sep;19(9):507-512. doi: 10.1089/dia.2017.0070. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28749169.
13. Stack AG, et al. Dapagliflozin added to verinurad plus febuxostat further reduces serum uric acid in hyperuricemia: the QUARTZ Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106.
14. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014 Oct;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25044127; PMCID: PMC4223977.
15. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):632-638. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209467.
16. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
17. Wright DFB, Hishe HZ, Stocker SL, et al. The development and evaluation of dose prediction tools for allopurinol therapy (Easy-Allo tools). *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(5):1268-1279. doi:10.1111/bcp.16005.
18. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, Fransen J, Janssen M. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2019

- May;38(5):1385-1391. doi: 10.1007/s10067-019-04520-6. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30929152.
19. Stamp LK, Farquhar H, Pisaniello HL, Vargas-Santos AB, Fisher M, Mount DB, Choi HK, Terkeltaub R, Hill CL, Gaffo AL. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Oct;17(10):633-641. doi: 10.1038/s41584-021-00657-4. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34331037; PMCID: PMC8458096.
20. Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):658-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30075988.
21. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):632-638. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209467.
22. Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution?. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):635-637. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202594
23. Choi H. SAVE-Care (Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors [SGLT2i] As Novel Gout Care) Trial (SAVE-Care). Massachusetts General Hospital; 2024 [cited 2025 Jan 28]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06674109>

12. ANEXO

12.1. CEIM

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-0109 - Ref. ISABIAL: 2024-0306

DICTAMEN DE ESTUDIO EOm NO Prospectivo

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud Alicante – Hospital General.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor José María Doménech Serrano *para el investigador principal José María Doménech Serrano del Servicio de Reumatología*, para que se realice el estudio:

TÍTULO	EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOURICEMIANTE DE LOS INHIBIDORES DE SGLT2 EN PACIENTES CON GOTA
PROMOTOR	José María Doménech Serrano
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	NO APLICA
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	V.2
FECHA DEL PROTOCOLO	08/07/2024
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	Se aprueba exención de HIP y CI

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La investigación se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-0109 - Ref. ISABIAL: 2024-0306

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 26 junio 2024 ACTA 2024/06 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vocales:**

- Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. M^a Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos Universidad Miguel Hernández.
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
- Dra. Ana Carolina Londoño Ramírez, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- 2/3 -

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-0109 - Ref. ISABIAL: 2024-0306

- Dr. Eduardo Muñoz de Bustillo, Facultativo Especialista de Nefrología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Adriana Gil Rodrigo, Médica de Urgencias. Especialista en Medicina familiar y comunitaria en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dña. Inés González Sánchez, Enfermera en el Servicio de Urgencias en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Rosa M^a Sánchez Pérez, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Facultativo Especialista en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Seira Climent Ballester, Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Manuel Valdivia Guijarro, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Markel Calafat. Licenciado en Derecho.

- Miembro Lego:

- D. José Diego Espadas Ruiz, Miembro de la Asociación AFA (Asociación de Alzheimer de Alicante) Alicante.

Además, se recuerda que se deberá actualizar la información de seguimiento en dicha plataforma y enviar las notificaciones e informes correspondientes al CEIm.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D, el 15/07/2024 09:07:05



Fdo.: D. Luis Hernández Blasco

- 3/3 -